



TITLE:

難治性頻尿に対するDMSO膀胱内 注入療法

AUTHOR(S):

岡村, 廉晴; 水永, 光博; 有馬, 滋; 徳中, 荘平; 稲田, 文
衛; 高村, 孝夫; 八竹, 直

CITATION:

岡村, 廉晴 ...[et al]. 難治性頻尿に対するDMSO膀胱内注入療法. 泌尿器
科紀要 1985, 31(4): 627-631

ISSUE DATE:

1985-04

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/118463>

RIGHT:

難治性頻尿に対する DMSO 膀胱内注入療法

旭川医科大学泌尿器科学教室（主任：八竹 直教授）

岡 村 廉 晴・水 永 光 博・有 馬 滋

徳 中 荘 平・稲 田 文 衛・高 村 孝 夫

八 竹 直

THE USE OF DIMETHYL SULFOXIDE IN THE TREATMENT OF INTRACTABLE URINARY FREQUENCY

Kiyoharu OKAMURA, Mitsuhiro MIZUNAGA, Shigeru ARIMA,

Sohei TOKUNAKA, Fumie INADA, Takao TAKAMURA and Sunao YACHIKU

Department of Urology, Asahikawa Medical College

(Director: Prof. S. Yachiku)

Intravesical instillation of dimethyl sulfoxide (DMSO) was used in the treatment of patients with intractable urinary frequency due to chronic prostatitis, chronic cystitis, tuberculous contracted bladder and interstitial cystitis.

Before the application of this therapy, all 4 patients were examined carefully to rule out cases of acute infectious diseases of the urinary tract, active urinary tuberculosis, neurogenic bladder and carcinoma *in situ* of the bladder.

Three of the four patients achieved an excellent response both subjectively and objectively.

In the United States, intravesical instillation of DMSO had already been established as the specific method in the treatment of interstitial cystitis and no side effects have been reported so far. Therefore, we recommend the use of intravesical instillation of DMSO more commonly in various forms of intractable urinary frequency.

Key words: Intractable urinary frequency, Dimethyl Sulfoxide (DMSO), Interstitial cystitis

頻尿や残尿感などの膀胱刺激症状は、泌尿器科領域においては、きわめてありふれた症状である。その原因としては、下部尿路・前立腺や精囊・その他周囲臓器の炎症、結石、腫瘍などのほかに、神経障害によるものが考えられる。これらに対して、原因治療をおこなえば、膀胱刺激症状が改善するのが通例である。しかしながら、原因と考えられる疾患に対するさまざまな治療に抵抗し、病態が必ずしも明快にされない慢性の膀胱刺激症状が持続する症例に日常しばしば遭遇する。そのような難治性頻尿を主訴とする症例に対し、最近 dimethyl sulfoxide (以下 DMSO と略す) の膀胱内注入をおこなったところ、満足すべき治療効果を得たので報告する。

対象および方法

対象としては、さまざまな治療に抵抗する頻尿、膀胱充満時痛を主訴とし、臨床的には間質性膀胱炎も疑われた慢性前立腺炎症例と慢性膀胱炎症例、尿路結核による萎縮膀胱および間質性膀胱炎と診断された症例の計4例である。非特異性急性炎症、活動性の尿路結核、さまざまな神経因性膀胱、carcinoma *in situ* などの疾患を除外するため、入院精査のうえ適応を決定した。全例に対し、尿一般細菌・結核菌培養、神経学的検査をはじめとし、膀胱 random biopsy を施行した。

投与方法は、Stewart ら¹⁾の方法にしたがい、外来通院にておこなった。まず1%キシロカイン 40 ml を

膀胱内に注入し、30分間おいたあとに排液し、その後50% DMSO 50 ml を膀胱内に注入した。注入より15分後に排尿させた。2週間に1回の膀胱内注入を原則とし、症状の改善・寛解が得られるまで継続とした。

症 例

症例1. 39歳男子 (010-773-3)

1975年より頻尿、排尿時痛出現。某医にて慢性膀胱炎あるいは慢性前立腺炎として、前立腺マッサージ、硝酸銀注入などの治療をうけるも改善せず当科受診。初診時尿所見に異常認めず、慢性前立腺炎として治療するも一進一退を繰り返した。1984年に入り、排尿回数12回～16回/昼間、3～5回/夜間と高度の頻尿となり、膀胱充満時下腹部痛が増強してきたため、同年3月入院精査となる。その結果、間質性膀胱炎も完全に否定できなかったが、慢性前立腺炎の臨床所見以外には基礎疾患を見い出せなかった。この頻尿が、両者いずれによるものとしても、DMSO 療法が効果があるとの報告²⁾に触れたため、膀胱内注入を開始することとした。注入5回目より症状の改善を認め、一時膀胱内注入を休止したが、症状の再燃を認めたため再開した。これにより症状の改善が確認されたため、現在まで計44回、DMSO 膀胱内注入を施行し、なお継続中である。現在、排尿回数7～8回/昼間、1～2回/夜間と頻尿は改善し、膀胱充満時痛もほとんど消失

している。膀胱容量は治療前の210 ml から360 ml に増加している。

症例2. 23歳女子 (073-436-7)

1981年より頻尿、排尿時痛出現。当科初診時、尿所見上白血球2～4/視野とごく軽度の感染を認めるのみであったが、1日50～60回の頻尿を訴え、1983年9月入院精査となる。その結果、この症例も間質性膀胱炎が強く疑われたが、慢性膀胱炎の所見以外にはっきりしたものはなかった。前症例と同様の理由により、DMSO 療法を施行することとした。外来通院にて5回、膀胱内注入を施行するも、症状の改善を認めないまま妊娠、分娩を強く希望したため、残念ながらDMSO 療法は中止となった。

症例3. 32歳男子 (046-046-2)

1981年6月より頻尿、膀胱充満時痛出現し当科受診。右腎結核、両側結核性副睾丸炎の診断で、PAS, INH, RFP などによる化学療法を開始するも、尿中結核菌陽性が続き (Fig. 1.A) 1981年8月、右腎摘出術を施行した。その後尿中結核菌は陰性化し、膿尿や血尿も認めなくなったが、膀胱容量は100 ml と減少し、排尿回数10～12回/昼間、4～5回/夜間と頻尿は高度となり、膀胱充満時痛も増強してきたため、1983年5月、入院のうえ膀胱水圧療法を4回施行した。膀胱容量は200 ml 近くまで増加したが、排尿回

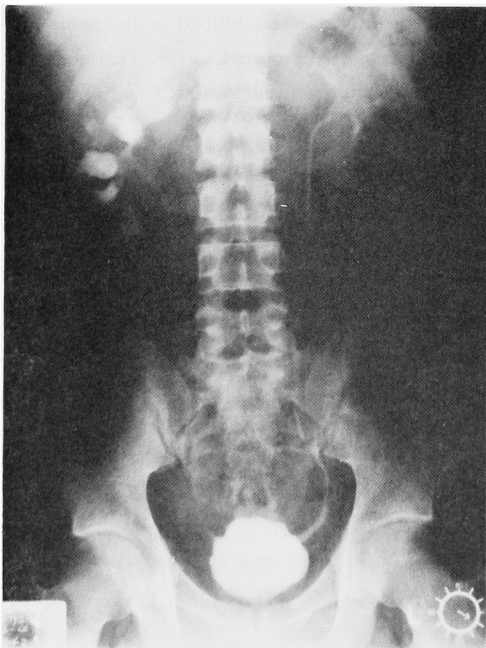


Fig. 1.A: 症例3の右腎摘出術施行前の IVP. 膀胱の萎縮を認める。

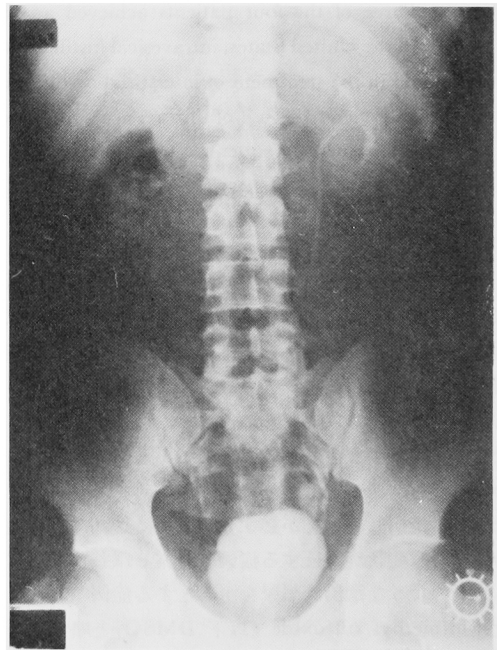


Fig. 1.B: 同症例の DMSO 膀胱内注入療法後の IVP. 膀胱壁の伸展性は良好となっている。

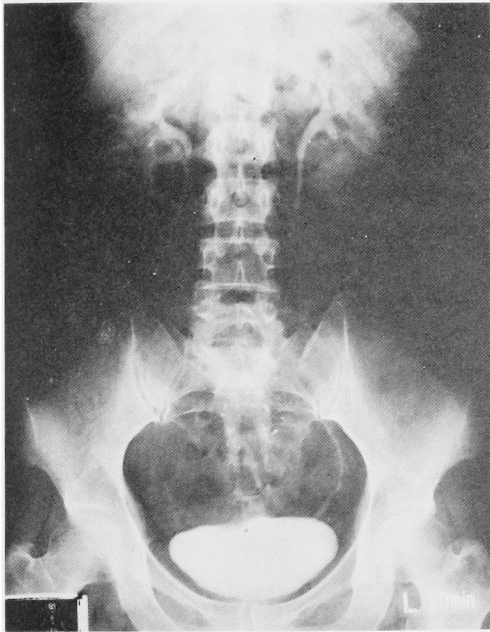


Fig. 2.A: 症例4の1978年4月のIVP. 膀胱に形態上異常を認めない.

数は8～12回/昼間, 3～4回/夜間と頻尿がつづき, 膀胱充満時痛も持続していたため, DMSO 膀胱内注入を開始した. 膀胱内注入を10回施行した時点で, 膀胱容量は220 ml 程度にしか増加しなかったにもかかわらず, 頻尿は非常に改善し(5～8回/昼間, 1回/夜間), 膀胱充満時痛の消失を認めた(Fig. 1.B)ため, 膀胱内注入を終了とした.

症例4. 48歳女子(008-704-7)

1969年より頻尿, 排尿終末時痛が出現し, その後6カ所の医療機関を転々とし, 硝酸銀注入, 経尿道的電気凝固などの治療を受けるも症状は改善せず. 1978年当科を受診した. 膀胱鏡検査にてHunner's ulcerを思わせる小潰瘍を認め, さらに膀胱容量を拡大していくと点状出血, 弓状の亀裂を認めたため間質性膀胱炎を疑った. しかしその時点では, IVP 上とくに異常を認めなかった(Fig. 2.A)ため, 抗ヒスタミン剤などを投与し経過観察していた. 一時的な症状の寛解を得るも, 再燃を繰り返し, 4年後には排尿回数10～30回/昼間, 5～6回/夜間と頻尿は高度となり, 膀胱充満時痛も増強してきた. 膀胱造影にて(Fig. 2.B), 膀胱の変形は強く, 両側にgrade IIaのVURを認め, 膀胱容量も約100 ml 程度に萎縮してきており, 入院精査となった. 膀胱粘膜の病理組織学的検索にて, 粘膜下の炎症性浮腫, 細胞浸潤, 充血像を認めた. また他に問題となる基礎疾患を認めなかったた

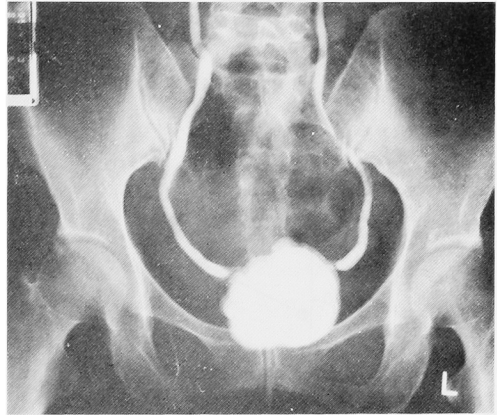


Fig. 2.B: 同症例の1983年1月の膀胱多重造影. 膀胱は萎縮し, 伸展性不良で両側にgrade IIaのVURを認めている.

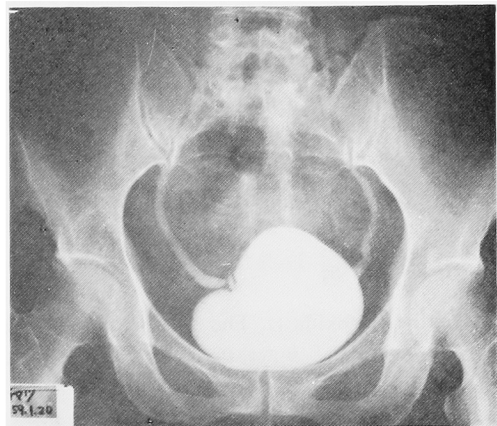


Fig. 2.C: 同症例の1984年1月の膀胱造影. DMSO療法により膀胱容量は増加し, 伸展性も良好となっている.

め, 間質性膀胱炎と考え, 1983年2月よりDMSO療法を開始した. 膀胱内注入を23回施行した時点では, Fig. 2.Cのように膀胱容量は220 mlに増加し, 壁の伸展性も良好となっている. 排尿回数3～5回/昼間, 2～3回/夜間と頻尿は劇的に改善し, 膀胱充満時痛も消失した.

以上4例の膀胱容量, 排尿回数について見ると, ともに4例中3例が有効と判定された(Fig. 3). 症例1, 4では膀胱容量と頻尿の改善とがよく相関している. いっぽう, 症例3では膀胱容量の増加はさほどあきらかではないにもかかわらず, 頻尿, 膀胱充満時痛に対し著効を認めている. また, DMSO 膀胱内注入療法後の膀胱鏡所見では, 4例とも治療前に認めていた発赤, 充血などの炎症性所見は改善し, ほかに特記するような局所的副作用を認めなかった.

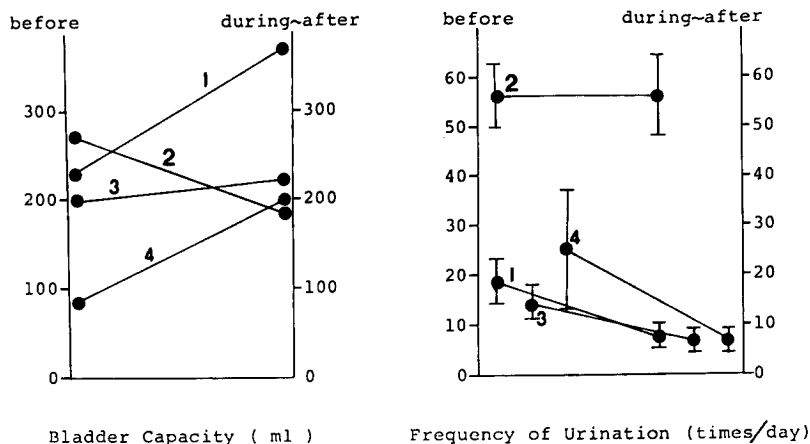


Fig. 3. DMSO 膀胱内注入療法による治療効果 (図中の数字はそれぞれの症例を示す。⊥: 平均回数と回数範囲を示す。)

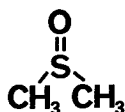


Fig. 4. Dimethyl sulfoxide の構造式

考 察

Dimethyl sulfoxide は Fig. 4 に示したような構造で、分子量78.13、無色無臭の液体であり、1867年に合成されていらい、主に工業用溶剤として、また身近には冷凍防止剤などに使用されている。1964年、Jacob ら³⁾により DMSO が局所除痛作用、抗炎症作用、静菌作用などさまざまな薬理作用を有することが指摘され、Persky ら⁴⁾は、それらの薬理作用に注目し、1966年、Peyronie 病、間質性膀胱炎、副睾丸炎などの泌尿器科疾患に対して、患部あるいは外陰部に外用したが、有効例が少なかった間質性膀胱炎15例のうち2例に対して、はじめて直接膀胱内への注入を試みている。1968年、Stewart ら⁵⁾は間質性膀胱炎に対し DMSO の膀胱内注入を積極的に施行し、8例中6例に2ヵ月から1年の間に寛解を得たと報告している。以来、DMSO の膀胱内注入の有効性・安全性についてさまざまな検討が加えられてきた^{2,6)}。

薬理学的には抗炎症作用・局所除痛作用・静菌作用・利尿作用・免疫能賦活作用・血管拡張作用・血小板凝集の抑制など、さまざまな作用が確認されている^{3,6)}。Fowler ら⁶⁾は早期間質性膀胱炎に対し、DMSO 膀胱内注入を施行し、20例中19例に有効であったとする報告のなかで、DMSO の作用機序はあき

らかではないとしながらも、抗炎症作用と局所除痛作用——おそらくは知覚神経への直接的作用——がもっとも重要な役割をになっているものと推定している。われわれの経験からは、膀胱容量の増加が、一連の症状改善の主役と考えられるが、症例3に見られるように、膀胱容量にはいちじるしい変化がないにもかかわらず、頻尿・膀胱充満時痛は著明に改善している例があり、局所除痛作用が治療の早期にはたしている役割も見逃せぬように思われる。この DMSO 膀胱内注入療法については、間質性膀胱炎の特異的治療法として注目され^{7,8)}、広く認められるところとなっている。ところが本邦において、間質性膀胱炎は海外における以上にまれな疾患とされているためか、DMSO 膀胱内注入が特異的な治療法として必要となる背景に乏しかったといえよう。近年、間質性膀胱炎は、初期の段階では特異的な膀胱鏡所見を示さず、従来考えられていた以上に多い疾患であるとする報告^{5,9)}がなされており、今後本邦においても DMSO 膀胱内注入療法が、あらたな意味をもってくる可能性があるように思われる。Shirley ら²⁾は、1978年間質性膀胱炎114例の他に radiation cystitis, chronic prostatitis, atypical chronic cystitis を加えた計213例に対して DMSO 膀胱内注入療法をおこない、その結果について検討している。それによると chronic prostatitis, atypical chronic cystitis において7割以上の有効性を認め、膀胱容量が300 ml 以上増加した症例が2割、100 ml 以上の増加例も加えると67%に達したとしている。さらに11年間の長期治療によっても局所的あるいは全身的副作用を認めなかったとしており、この治

療法の有効性・安全性について強調している。われわれの経験でも膀胱内をはじめとし局所的・全身的副作用を認めていない。

DMSO は海外において間質性膀胱炎に対する膀胱内注入療法としての医薬品 (Rimso-50) としてすでに認可されてされているが、経口あるいは静脈内に投与された場合の毒性についてはあきらかにされており¹⁰⁾、取扱い上充分な注意が必要である。また皮膚、イヌの膀胱を用いさまざまな条件下での検討がなされている^{11,12)}が、DMSO の濃度、膀胱内薬剤貯留時間および投与間隔によっては、あきらかな局所的副作用をきたすことが認められている。濃度をはじめとする細かな投与方法について、なお検討を要するが、今しばらくは Stewart ら¹⁾の方法にしたがって観察するべきであろう。われわれも今後、慎重な症例の選択のもとに適応症例を増やし、検討をつづけたいと考えている。

結 語

難治性頻尿を主訴とする 4 例に対し、DMSO 膀胱内注入により良好な治療結果を得たので報告した。

当初、DMSO 療法は間質性膀胱炎に対する検討が主であり、その有効性・安全性は広く認められるにいったが、近年難治性頻尿などの膀胱刺激症状をきたすさまざまな疾患にも、その有用性が注目されてきている。適応の慎重な選択と、仔細な経過観察がなされる限り、いわゆる“難治性”として治療に多くの困難を感じさせる慢性疾患群のなかにも、本療法の適応が拡大されるのではないかと期待される。

本論文の要旨は、第 270 回日本泌尿器科学会北海道地方会(旭川)において発表した。

文 献

- 1) Stewart BH, Persky L and Kiser WS: The use of dimethyl sulfoxide (DMSO) in the treatment of interstitial cystitis. *J Urol* **98**: 671~672, 1967
- 2) Shirley SW, Stewart BH and Mireman S: Dimethyl sulfoxide in treatment of inflammatory genitourinary disorders. *Urol* **11**: 215~220, 1978
- 3) Jacob SW, Bischel M and Herschler RJ: Dimethyl sulfoxide (DMSO): A new concept in pharmacotherapy. *Curr Ther Res* **6**: 134~135, 1964
- 4) Persky L and Stewart BH: The use of dimethyl sulfoxide in the treatment of genitourinary disorders. *Ann NY Acad Sci* **141**: 551~554, 1967
- 5) Fowler JE Jr.: Prospective study of intravesical dimethyl sulfoxide in treatment of suspected early interstitial cystitis. *Urol* **13**: 21~26, 1981
- 6) Jacob SW and Herschler RJ: Biological actions of dimethyl sulfoxide. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, vol. 243, 1975
- 7) Walsh A: Interstitial cystitis. Campbell's Urology. 4th ed. vol. 1, p693~707, W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1978
- 8) Smith DR: Acquired diseases of the bladder. General Urology Smith, D.R., 10th ed. p 471~472, Lange Medical Publications, California, 1981
- 9) Messing EM and Stamey TA: Interstitial cystitis: early diagnosis, pathology and treatment. *Urol* **12**: 381~392, 1978
- 10) Willson JE, Brown DE and Timmens EK: A toxicologic study of dimethyl sulfoxide. *Toxicology and Applied Pharmacology* **7**: 104~112, 1965
- 11) Kligman AM: Topical pharmacology and toxicology of dimethyl sulfoxide. *JAMA* **193**: 796~804 (part 1), 923~928 (part 2), 1965
- 12) Stewart BH, Branson AC, Hewitt CB, Kiser WS and Straffon RA: The treatment of patients with interstitial cystitis, with special reference to intravesical DMSO. *J Urol* **107**: 377~380, 1972

(1984年9月11日受付)